

**No English title available.**

Patent Number: DE19911064

Publication date: 2000-09-14

Inventor(s): GUCK FRANZ [DE]; WARNKE GIESELHER [DE]

Applicant(s): IG SPRUEHTECHNIK GMBH [DE]

Requested  
Patent:  DE19911064

Application  
Number: DE19991011064 19990312

Priority Number  
(s): DE19991011064 19990312

IPC  
Classification: A61K9/12; A61K31/57; A61K31/58

EC  
Classification: A61K9/00M20B, A61K9/12D, A61K31/58

Equivalents: CN1343116, DK1161225T,  EP1161225 (WO0054748), B1,  
ES2230066T, NO20014406, TW222881,  WO0054748

---

**Abstract**

---

The invention relates to metered dose inhalers with broncholytic active agents and isobutane that has been liquefied under pressure as the propellant. The broncholytic active agent is selected from the group of glucocorticoids or the derivatives thereof.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND

MARKENAMT

# Offenlegungsschritt

⑯ DE 199 11 064 A 1

⑯ Int. Cl. 7:

**A 61 K 9/12**

A 61 K 31/57

A 61 K 31/58

⑯ Aktenzeichen: 199 11 064.6

⑯ Anmeldetag: 12. 3. 1999

⑯ Offenlegungstag: 14. 9. 2000

⑯ Anmelder:

IG Sprühtechnik GmbH, 79664 Wehr, DE

⑯ Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
50389 Wesseling

⑯ Erfinder:

Guck, Franz, 79618 Rheinfelden, DE; Warnke,  
Gieselher, Dr., 79737 Herrischried, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Dosieraerosole mit Isobutan als Treibmittel

⑯ Die vorliegende Erfindung beschreibt Dosieraerosole mit broncholytischen Wirkstoffen und druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel, bei denen der broncholytische Wirkstoff aus der Reihe der Glucocorticoide oder deren Derivaten ausgewählt ist.

DE 199 11 064 A 1

**BEST AVAILABLE COPY**

DE 199 11 064 A 1

## Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Dosieraerosole mit broncholytischen Wirkstoffen und druckverflüssigtem Isobutan oder dessen Gemisch mit oberflächenaktiven Mitteln als Treibmittel sowie die Verwendung dieser Dosieraerosole zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier.

Seit Jahrzehnten werden Aerosol-Druckgaspackungen, kurz Dosieraerosole genannt, unter Verwendung druckverflüssigter Gase oder auch komprimierter Gase als Treibmittel produziert und verwendet. Solche Dosieraerosole bestehen im allgemeinen aus einem Druckbehälter, vorzugsweise aus Metall oder Glas mit einer Ventilkonstruktion zur Entnahme des Inhalts und dem eigentlichen, zu versprühenden Mittel. Dieses Mittel, auch Wirkstofflösung genannt, kann vielfältiger Natur sein. In den meisten Fällen besteht der Behälterinhalt aus dem zu versprühenden Wirkstoff und einem Treibmittel in Form eines druckverflüssigten Gases. Dieses Gas, eingesetzt werden auch Gasgemische, sollte im Idealfall in jedem Verhältnis mit dem Wirkstoff mischbar sein, so daß eine einzige flüssige Phase entsteht oder es sollte mit dem Wirkstoff eine gut aufzuschüttelnde Suspension bilden, über der sich eine Gasphase bildet. Je nach enthaltenem Mittel werden diese Dosieraerosole im kosmetischen und medizinischen Bereich aber auch als Raumspray, Insektizidspray und ähnliches eingesetzt.

Die Treibmittel solcher Aerosole haben besondere Anforderungen zu erfüllen. Sie dürfen auf keinen Fall mit dem Mittel eine Reaktion eingehen. Sie müssen nicht irritierend und nicht toxisch sein. Als besonders geeignet haben sich daher die Fluorchlorkohlenwasserstoffe, kurz FCKW genannt, herausgestellt. Bei diesen Stoffen handelt es sich um gasförmige oder flüssige chemische Stoffe mit besonders günstigen Produkteigenschaften. Sie sind chemisch sehr stabil, unbrennbar und für Mensch und Tier ungiftig. Für antiasthmatische Dosieraerosole werden üblicherweise die Typen R11, R114 sowie R12 verwendet. Nachteilig ist ihre ozonabbauende Wirkung, die es aufgrund internationaler Verträge erforderlich macht, die Produktion und die Verwendung dieser Stoffe langfristig ganz einzustellen. Ersatz- und Alternativlösungen sind daher notwendig geworden. Diese Alternativmittel müssen qualitativ den FCKW's vergleichbar sein, insbesondere gesundheitlich unbedenklich und zudem ökologisch verträglich sein. Doch auch die als Ersatzstoffe vielfach propagierten teilhalogenierten FCKW's, sogenannte H-FCKW's und H-FKW's erfüllen nicht diese Anforderungen. Ihre ökologische Verträglichkeit ist zwar besser, doch auch sie weisen immer noch eine Ozonabaufähigkeit von etwa 5% auf. Hinzu kommt aber noch ein für die Verwendung als Treibmittel für die genannten Zwecke besonderer Nachteil. Zur besseren Dispergierung eines Wirkstoffes im Treibmittel müssen in einigen Fällen, insbesondere bei der Verwendung von antiasthmatischen Wirkstoffen, sogenannte oberflächenaktive Mittel eingesetzt werden. Diese Mittel lösen sich zwar in den FCKW's, nicht aber in den Alternativtreibmitteln des H-FKW-Typs auf, so daß hier stets der Zusatz eines polaren Lösungsmittels erforderlich ist.

In der DE 41 32 176 werden Dosieraerosole mit Isobutan als Treibmittel beschrieben. Das druckverflüssigte Isobutan ist ökologisch verträglich und in der Lage, oberflächenaktive Stoffe, die üblicherweise beispielsweise antiasthmatischen Dosieraerosolen beigefügt werden, ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels zu lösen. Damit erfüllt Isobutan die oben genannten Anforderungen. Die in der DE 41 32 176 verwendeten Wirkstoffe gehören – mit Ausnahme des DNCG, das zu den nichtsteroidalen Entzündungshemmern

zählt – der Stoffklasse der Isoprenalin-Abkömmlinge, den sogenannten  $\beta$ -Sympathomimetika, an. Dosieraerosole mit steroidalen Wirkstoffen und Isobutan als Treibmittel sind dagegen noch nicht bekannt. Einige der zu den steroidalen Wirkstoffen zählenden Glucocorticoide sind ebenfalls broncholytisch wirksam.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Dosieraerosole bereitzustellen, die neben einem broncholytischen Wirkstoff aus der Stoffklasse der Glucocorticoide ein Treibmittel enthalten, das neben seiner ökologischen Verträglichkeit auch in der Lage sein sollte, oberflächenaktive Stoffe, die üblicherweise beispielsweise antiasthmatischen Dosieraerosolen beigefügt werden, ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels zu lösen.

Überraschenderweise wurde diese Aufgabe mit Isobutan als Treibmittel, oberflächenaktiver Substanz und einem Wirkstoff entsprechend den kennzeichnenden Merkmalen von Anspruch 1 gelöst. Dabei wird das Treibmittel Isobutan, das in der Lage ist, das oberflächenaktive Mittel zu lösen, in Verbindung z. B. mit einem natürlichen Glycerid wie Oli-

venöl verwendet.

Die oberflächenaktiven Mittel sind dabei ausgewählt aus den Estern oder Teilestern der Fettsäuren von 6 bis 22 C-Atomen mit einem aliphatischen mehrwertigen Alkohol oder cyclischen Anhydriden dieser Alkohole oder Polyoxyethylen- oder Polyoxypropylenderivaten dieser Ester.

Auch die Ölsäure selbst ist im Sinne der vorliegenden Erfindung als oberflächenaktives Mittel einsetzbar.

Bevorzugte oberflächenaktive Mittel sind neben der Ölsäure die Oleate von Sorbitan, insbesondere Span 85.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemäßen Dosieraerosole kommen die an sich bekannten Glucocorticoide in Frage, wobei insbesondere Cortisol, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Prednilyden, Fluocortolon, Paramethason, Dexamethason, Betamethason, Beclometason, Budesonid und/oder deren broncholytisch wirksame Derivate zu nennen sind. Auch Mischungen dieser Wirkstoffe sind einsetzbar. Bevorzugt sind erfindungsgemäß die Glucocorticoide, die sich bereits als Broncholytika/Antiasthmata bewährt haben, beispielsweise Beclometasonderivat und/oder Budesonid.

Geeignete Treibmittelmischungen setzen sich zusammen aus 0,05 bis 5,88 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 2,0 Gew.-% des nicht ionischen oberflächenaktiven Mittels und 94,12 bis 99,95 Gew.-%, vorzugsweise 97,0 bis 99,4 Gew.-% Isobutan. Bei Verwendung des besonders geeigneten, nicht ionischen oberflächenaktiven Mittels Span 85 zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dosieraerosole haben sich folgende Rezepturbilder als vorteilhaft herausgestellt:

## Rezepturbild 1

Glucocorticoid	1,00%–10,00%
Span 85	0,50%–5,00%
Isobutan	98,50%–85,00%

## Rezepturbild 2

Glucocorticoid I	1,00%–10,00%
Glucocorticoid II	0,50%–5,00%
Span 85	0,50%–5,00%
Isobutan	98,00%–80,00 %

3  
Rezepturbild 3

Glucocorticoid	0,20%–1,00%
Span 85	0,05%–0,50%
Isobutan	99,75%–98,50%

4  
Rezepturbild 4

Glucocorticoid	0,50%–3,00%
Span 85	0,50%–5,00%
Isobutan	99,00%–92,00%

Bevorzugt sind die folgenden Aerosolmischungen, bei denen 1 Aerosoldose die nachfolgenden Mengen enthält:

15  
Rezepturbild 5

Glucocorticoid	3,35% (200 mg)
Span 85	2,35% (140 mg)
Isobutan	94,30% (5630 mg)

10  
Rezepturbild 6

Budesonid	0,10%–1,00%
Span 85	0,50%–2,00%
Isobutan	97,00%–99,40%

Ein Budesonid-Dosieraerosol mit 0,2 mg Wirkstoff/Hub enthält beispielsweise pro Aerosoldose:

15  
Rezepturbild 7

Budesonid	0,70% (40 mg)
Span 85	1,23% (70 mg)
Isobutan	98,07% (5590 mg)

Ein Budesonid-Dosieraerosol mit 0,05 mg Wirkstoff/Hub enthält beispielsweise pro Aerosoldose:

20

## Rezepturbild 8

Budesonid	0,18% (10 mg)
Span 85	1,22% (70 mg)
Isobutan	98,60% (5620 mg)

Die erfindungsgemäßen Aerosole können durch Mischen der verschiedenen Bestandteile unter Bedingungen, bei denen das Treibmittel und das oberflächenaktive Mittel flüssig und der Wirkstoff in fester Phase vorliegt, hergestellt werden.

Die Wirkstoffsuspension wird durch das Ventil unter Druck in die verclinchte Dose, die zu Beginn des Füllvorganges Raumtemperatur hat, gefüllt. Die Suspension hat eine Temperatur von ca. –8 bis –10°C. Anschließend wird mit dem Treibmittel nachgefüllt und so das Ventil gleichzeitig gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Dosieraerosole können bei der Behandlung von Mensch und Tier, insbesondere bei der Behandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege wie Asthma oder allergischer Rhinitis (Heuschnupfen), vorzugsweise durch orale oder nasale Inhalation, eingesetzt werden.

25

## Rezepturbild 9

1. Dosieraerosol mit broncholytischen Wirkstoffen, druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und oberflächenaktiven Substanzen, dadurch gekennzeichnet, daß der broncholytische Wirkstoff aus der Reihe der Glucocorticoide oder deren Derivaten ausgewählt ist.

2. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als broncholytischer Wirkstoff Cortisol, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Prednilyden, Fluocortolon, Paramethason, Dexamethason, Betamethason, Beclometason, Budesonid und/oder deren broncholytisch wirksame Derivate und/oder deren Mischungen eingesetzt werden.

3. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild

Bei der Verwendung von Ölsäure als oberflächenaktives Mittel werden bevorzugt 0,01 bis 0,11 Gew.-% eingesetzt. Als vorteilhaft hat sich bei Verwendung der Ölsäure das folgende Rezepturbild herausgestellt:

30  
Rezepturbild 10

Glucocorticoid	0,10%–0,50%
Ölsäure	0,01%–0,10%
Isobutan	99,89%–99,40%

Bevorzugt ist dabei eine Aerosolmischung, bei der 1 Aerosoldose die nachfolgenden Mengen enthält:

35  
Rezepturbild 11

Glucocorticoid	0,35% (30 mg)
Ölsäure	0,03% (3 mg)
Isobutan	99,62% (8550 mg)

Glucocorticoid 1,00%–10,00%  
 Span 85 0,50%–5,00%  
 Isobutan 98,50%–85,00%

Glucocorticoid 1,66%  
 Span 85 2,32%  
 Isobutan 96,03%

entspricht.

4. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild

Glucocorticoid I 1,00%–10,00%  
 Glucocorticoid II 0,50%–5,00%  
 Span 85 0,50%–5,00%  
 Isobutan 98,00%–80,00%

Glucocorticoid 0,10%–0,50%  
 Ölsäure 0,01%–0,10%  
 Isobutan 99,89%–99,40%

entspricht.

5. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild

Glucocorticoid 0,20%–1,00%  
 Span 85 0,05%–0,50%  
 Isobutan 99,75%–98, 50%

Glucocorticoid 0,35%  
 Ölsäure 0,03%  
 Isobutan 99,62%

entspricht.

6. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild

Glucocorticoid 0,50%–3,00%  
 Span 85 0,50%–5,00%  
 Isobutan 99,00%–92,00%

Budesonid 0,10%–1,00%  
 Span 85 0,50%–2,00%  
 Isobutan 97,00%–99,40%

entspricht.

7. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus

Glucocorticoid 3,35%  
 Span 85 2,35%  
 Isobutan 94,30%

Budesonid 0,70%  
 Span 85 1,23%  
 Isobutan 98,07%

besteht.

8. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus

Glucocorticoid I 3,35%  
 Glucocorticoid II 1,66%  
 Span 85 3,52%  
 Isobutan 91,46%

Budesonid 0,18%  
 Span 85 1,22%  
 Isobutan 98,60%

besteht.

9. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus

Glucocorticoid 0,71%  
 Span 85 0,18%  
 Isobutan 99,11%

besteht.  
 16. Dosieraerosol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier, vorzugsweise zur Inhalationsbehandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege.

17. Dosieraerosol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, zur Behandlung von Asthma oder allergischer Rhinitis.

besteht.

10. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus